

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diuretik didefinisikan sebagai obat yang dapat meningkatkan jumlah ekskresi urin oleh ginjal. Diuretik juga meningkatkan ekskresi Na^+ dan beberapa kation lain seperti K^+ , H^+ , Mg^{2+} dan Ca^{2+} serta anion seperti Cl^- , HCO_3^- , dan H_2PO_4 . Penggunaan diuretik dapat meningkatkan kadar asam urat dan mengubah hemodinamik ginjal. Diuretik efektif digunakan untuk terapi penyakit yang menghendaki peningkatan ekskresi air dari tubuh khususnya hipertensi dan gagal jantung. Pada penyakit hipertensi, pemberian diuretik akan meningkatkan ekskresi urin dan elektrolit sehingga menyebabkan turunnya volume darah diikuti dengan turunnya tekanan darah (Goodman and Gilman, 2008). Sampai saat ini banyak tanaman yang diteliti sebagai agen diuretik, salah satunya adalah tanaman kenikir.

Tanaman kenikir sudah sangat familiar di Indonesia khususnya pulau Jawa, dan sering dijadikan sayur untuk dikonsumsi sehari-hari. Menurut Bunawan *et al.*, (2014), daun kenikir (*Cosmos caudatus* (L.) H.B.K.) mengandung senyawa *chlorogenic acid*, *neochlorogenic acid*, *cryptochlorogenic acid*, *quercetin 3-O-glikosida*, *quercetin pentose*, *quercetin deoxyl-heksose*, *caffeic acid*, dan *ferulic acid*. Kadar senyawa flavon dan flavonol daun kenikir kering yang diukur dengan metode HPLC cukup tinggi yaitu *quercetin* 413,57 mg/100g, dan *kaemferol* 7,28 mg/100g (Batari, 2007).

Senyawa *quercetin* memiliki aktivitas sebagai antihipertensi dan diuretik yang dapat meningkatkan ekskresi urin dan natrium (Mackraj *et al.*, 2008). *Quercetin* yang diisolasi dari *Cansjera rheedii* J. Gamelin memiliki efek diuretik yang lebih tinggi 18,34 % dari furosemid dengan dosis yang sama (Mounnissamy and Nagar, 2015). Pemberian rebusan daun kenikir pada dosis 250mg/kgBB,

500mg/kgBB, dan 1000mg/kgBB pada tikus signifikan meningkatkan volume urin ($p < 0,05$) (Amalia *et al.*, 2012).

Rebusan atau infusa menggunakan pelarut air yang termasuk pelarut yang bersifat polar sehingga mampu melarutkan senyawa yang bersifat polar termasuk golongan flavonoid. *Quercetin* merupakan aglikon yang bersifat semi polar sehingga kelarutannya kurang optimal dalam air. Pelarut air memiliki kekurangan yaitu adanya reaksi pemutusan secara hidrolitik dan fermentatif yang dapat mempercepat perusakan bahan aktif juga mudah terkontaminasi. Terkadang juga menyebabkan sel membengkak sehingga bahan aktif tetap terikat pada simplisia. Etanol merupakan pelarut yang bersifat semi polar dan dapat melarutkan senyawa yang polar dan semi polar. Etanol dapat memperbaiki stabilitas dan tidak menyebabkan pembengkakan membran sel juga dapat mengendapkan albumin serta dapat menghambat enzim (Voight, 1995). Dengan pelarut etanol diharapkan *quercetin* dalam daun kenikir dapat disari dengan etanol, beserta metabolit sekunder lain yang mungkin mendukung efek diuretik.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan yaitu : Apakah ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* (L.) H.B.K.) mempunyai efek diuretik pada tikus jantan galur Wistar?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui efek diuretik ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* (L.) H.B.K.) pada tikus jantan galur Wistar.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Kenikir

a. Deskripsi Tanaman Kenikir



Gambar 1. Tanaman kenikir diambil dari Bunawan *et al.*, (2014)

Tanaman kenikir termasuk dalam familia *Asteraceae*, dengan genus *Cosmos* dan nama spesies *Cosmos caudatus*. Nama Daerah : kenikir (Jawa), ulam raja (Melayu). Tanaman kenikir merupakan tanaman herba dan berumur singkat dengan tinggi 1-2,5 m. Memiliki batang yang berbentuk segiempat beralur dan sedikit berambut. Memiliki tangkai yang panjang, daun berhadapan seperti talang, helaian daun menyirip rangkap 3-4 atau berbagi menyirip dengan panjang dan lebar 15-25 cm. Semakin keatas tangkai daun semakin pendek, semakin kecil dan kurang terbagi. Bongkol di ketiak daun (terminal), memiliki tangkai panjang yang

berusuk. Bunga memiliki daun pembalut sejumlah 8 berwarna hijau dengan dasar bunga majemuk berbentuk sisik seperti jerami. Tepi memanjang berbentuk bulat telur terbalik ujungnya bergigi 3, berwarna kemerah-merahan atau keunguan. Bunga berkelamin ganda, berbentuk cakram, panjang mahkota bunga 1 cm dengan taju 5, pucat dengan ujung kuning dan mempunyai benang sari berwarna coklat agak hitam (Stennis *et al.*, 2005). Morfologi tanaman kenikir dapat dilihat pada Gambar 1.

b. Kandungan Kimia Tanaman Kenikir

Menurut Bunawan *et al.*, (2014) daun kenikir (*Cosmos caudatus* (L.) H.B.K.) mengandung beberapa senyawa seperti *chlorogenic acid*, *neochlorogenic acid*, *cryptochlorogenic acid*, *quercetin 3-O-glikosida*, *quercetin pentose*, *quercetin deoxyl-heksose*, *caffeic acid*, dan *ferulic acid*. Menurut (Batari, 2007) daun kenikir kering mengandung senyawa *quercetin* dengan kadar 413,57 mg/100g, dan *kaemferol* dengan kadar 7,28 mg/100g.

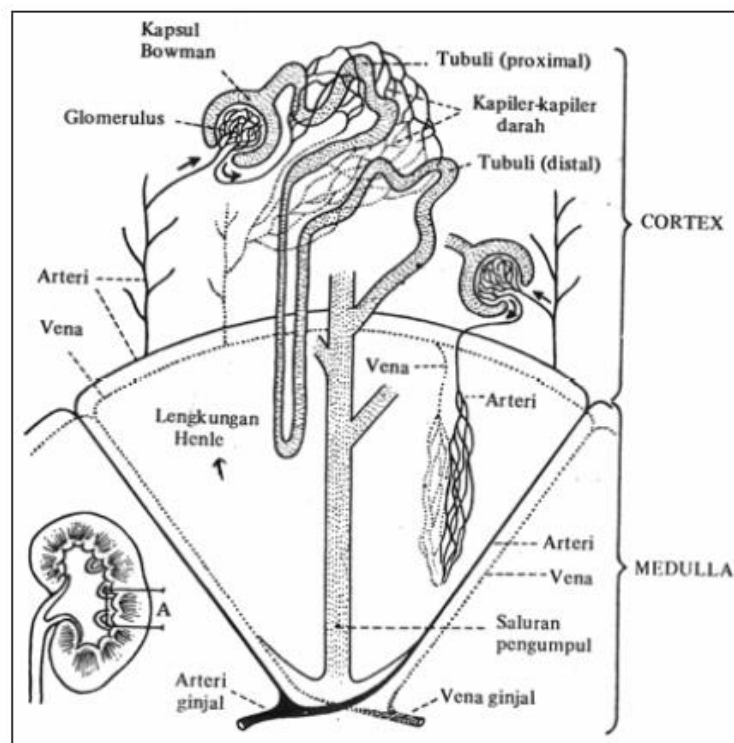
c. Manfaat Tanaman Kenikir

Daunnya biasa dimakan sebagai lalapan atau sayur oleh masyarakat. Daun kenikir secara tradisional bermanfaat untuk anti pengeroposan tulang, melancarkan sirkulasi darah, dan menurunkan tekanan darah (Bunawan *et al.*, 2014). Menurut berbagai penelitian ekstrak daun kenikir memiliki aktivitas sebagai antihipertensi dan diuretik (Amalia *et al.*, 2012), antibakteri (Rasdi *et al.*, 2010), antifungal (Salehan *et al.*, 2013), antioksidan (Andarwulan and Batari, 2012), antiosteoporosis (Mohamed *et al.*, 2013) dan antidiabetes (Loh and Hadira, 2011).

2. Diuretik

Diuretik merupakan zat yang bekerja langsung pada organ ginjal dan menyebabkan ekskresi urin yang lebih banyak atau disebut juga dengan efek

diuresis. Proses diuresis berawal dari aliran darah menuju glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring. Hasil filtrasi yang berupa air dan elektrolit ditampung dalam kapsula Bowman dialirkan menuju saluran kecil (tubulus). Tubulus ada 2 yaitu tubulus proksimal dan tubulus distal yang dihubungkan oleh lengkung Henle. Pada bagian-bagian tersebut terjadi proses reabsorpsi air dan zat yang berguna bagi tubuh seperti garam-garam, glukosa dan ion Na^+ . Filtrat (urin) kemudian ditampung pada saluran pengumpul dan disalurkan ke kandung kemih. Bagian-bagian ginjal tempat memproses urin dan tempat kerja diuretik ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Nefron dan tempat kerja diuretik diambil dari Tjay dan Rahardja, (2002)

Umumnya mekanisme kerja suatu diuretik adalah menghambat reabsorpsi Na^+ (natriuresis) sehingga banyak dikeluarkan bersama air lewat urin. Diuretik dibagi menjadi beberapa jenis berdasarkan mekanisme aksinya yaitu :

a. Diuretik Loop

Diuretik loop bekerja di *ascending limb* pada lengkung Henle dengan cara mengeblok *symporter* Na^+ , K^+ dan 2Cl^- sehingga menghambat reabsorpsi dan meningkatkan pengeluaran natrium dan klorida sebanyak 25 %. Contoh obat diuretik loop : furosemid, bumetanid dan torasemid. Diuretik golongan ini secara umum digunakan untuk terapi edema paru akut, gagal jantung kongestif kronis, edema sindrom nefrotik, dan ascites sirosis hati. Efek samping yang sering terjadi adalah hipokalemia, hiponatremia, meningkatkan kadar glukosa darah, meningkatkan kadar asam urat, dan ototoksitas pada dosis tinggi (Goodman and Gilman, 2008). Menurut Felker *et al.*, 2011, pemberian diuretik loop secara bolus maupun infus, dan pemberian pada dosis rendah maupun dosis tinggi tidak menunjukkan hasil yang signifikan terhadap perubahan gejala dan perubahan fungsi ginjal pada pasien gagal jantung akut yang tidak terkompensasi.

b. Diuretik Thiazid

Diuretik thiazid bekerja pada tubulus distal dengan mekanisme kerja menghambat *symporter* Na^+ dan Cl^- sehingga menghambat reabsorpsi natrium (5%) dan reabsorpsi klorida dan mengeluarkannya lewat urin. Contoh obat golongan ini adalah hidroklortiazid, klorotiazid dan bendroflumetiazid. Bendroflumetiazid memiliki bioavailabilitas yang paling baik yaitu hampir 100% dan waktu paruh yang lama yaitu 3-3,9 jam. Penggunaan diuretik golongan thiazid umumnya efektif untuk terapi hipertensi baik penggunaan tunggal ataupun kombinasi dengan antihipertensi lain, edema karena gagal jantung kongestif, penyakit hati (sirosis hati) dan ginjal (gagal ginjal kronis, sindrom nefrotik, glomerulonefritis akut). Efek samping dari diuretik golongan ini yaitu dapat menyebabkan hipokalemia, hiponatremia, hipokloremia, menurunkan toleransi glukosa dan meningkatkan kadar asam urat (Goodman and Gilman, 2008).

c. Diuretik Hemat Kalium (Antagonis Mineralkortikoid Reseptor)

Diuretik golongan ini bekerja pada tubulus distal akhir dan saluran pengumpul, menghambat mineralkortikoid reseptor yang berperan dalam retensi garam, air, juga meningkatkan pengeluaran Kalium. Contoh diuretik hemat

kalium adalah spironolakton, amilorid dan triamteren. Efek diuretik termasuk lemah sehingga sering dikombinasi dengan golongan thiazid atau loop untuk terapi hipertensi, edema dan mencegah hipokalemia. Spironolakton khususnya untuk terapi hiperaldosteronisme primer. Efek samping yang sering terjadi adalah hiperkalemi karena hanya sedikit kalium yang diekskresikan, spironolakton menyebabkan asidosis metabolik pada pasien sirosis hati (Goodman and Gilman, 2008).

d. Diuretik Osmotik

Diuretik golongan ini merupakan zat yang mudah disaring oleh ginjal dan sedikit direabsorpsi serta inert secara farmakologi. Mekanisme kerja pada tubulus proksimal dan lengkung Henle dengan mekanisme menghambat reabsorpsi air dan natrium, serta efek osmotik pada tubulus. Contoh diuretik golongan ini adalah urea, manitol, isosorbid dan gliserin. Diuretik golongan ini meningkatkan ekskresi elektrolit seperti natrium, kalium, kalsium, magnesium, klorida, asam bikarbonat dan fosfat. Digunakan untuk menurunkan GFR pada pasien gagal ginjal akut, sindrom ketidakseimbangan dialisis, glaukoma dan edema serebral (Goodman and Gilman, 2008).

e. Penghambat Karbonik Anhidrase

Enzim karbonik anhidrase banyak ditemukan dalam nefron ginjal, khususnya pada bagian membran luminal dari tubulus proksimal. Enzim ini bekerja sebagai katalis yang mempercepat dehidrasi H_2CO_3 , untuk menyerap kembali bikarbonat. Penghambat karbonik anhidrase bekerja dengan menghambat reabsorpsi natrium bikarbonat dan banyak mengekskresikannya lewat urin. Contoh obat golongan ini adalah asetazolamide. Penggunaan diuretik penghambat karbonik anhidrase antara lain untuk terapi glaukoma yang bekerja dengan mekanisme menurunkan laju aqueus humor sehingga tekanan intraokular pun menurun. Untuk terapi urin alkalosis, metabolik alkalosis, sebagai tambahan untuk terapi epilepsi, dan periodik hipokalemi paralisis serta pada keadaan hiperfosfatemia dengan meningkatkan pengeluaran fosfat lewat urin (Katzung, 2014).

E. Landasan Teori

Daun tanaman kenikir (*Cosmos caudatus* (L.) H.B.K.) mengandung beberapa senyawa seperti *quercetin 3-O-glikosida*, *quercetin pentose*, *quercetin deoxyl-heksose*, *chlorogenic acid*, *neochlorogenic acid*, *cryptochlorogenic acid*, *ferulic acid* dan *caffeic acid* (Bunawan *et al.*, 2014). Batari (2007) mengatakan bahwa kadar *quercetin* daun kenikir kering 413,57 mg/100g dan *kaemferol* 7,28 mg/100g.

Quercetin mempunyai potensi sebagai antihipertensi dengan mekanisme meningkatkan pengeluaran urin dan natrium dari dalam tubuh (Mackraj *et al.*, 2008). Mounnissamy and Nagar, (2015) menyebutkan bahwa *quercetin* yang diisolasi dari *Cansjera rheedi* J. Gamelin mampu meningkatkan volume pengeluaran urin yang lebih tinggi 18,34 % dari furosemid. Pemberian rebusan daun kenikir pada dosis 250mg/kgBB, 500mg/kgBB, dan 1000mg/kgBB pada tikus dinyatakan signifikan meningkatkan volume urin tikus ($p < 0,001$) (Amalia *et al.*, 2012). Etanol merupakan pelarut yang bersifat semi polar dan dapat melarutkan senyawa yang polar dan semi polar, sehingga *quercetin* dalam daun kenikir juga dapat disari dengan etanol dan memiliki efek diuretik.

F. Hipotesis

Ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* (L.) H.B.K.) memiliki efek diuretik yang mampu meningkatkan volume urin tikus jantan galur Wistar.